

(6)

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



DEUTSCHES PATENTAMT

Int. Cl.:

C 07 D 87/36

C 07 D 7/28

(52)

Deutsche Kl.:

12 p, 3

12 q, 24

(10)

# Offenlegungsschrift 2108 185

(11)

Aktenzeichen: P 21 08 185.6

(21)

Anmeldetag: 20. Februar 1971

(22)

Offenlegungstag: 7. September 1972

(43)

Ausstellungsriorität: —

(30)

Unionspriorität

(32)

Datum: —

(33)

Land: —

(31)

Aktenzeichen: —

(54)

Bezeichnung: Neue koronardilatatorisch wirksame Cumarinderivate und Verfahren zu ihrer Herstellung

(61)

Zusatz zu: —

(62)

Ausscheidung aus: —

(71)

Anmelder: Troponwerke Dinklage & Co, 5000 Köln-Mülheim

Vertreter gem. § 16 PatG: —

(72)

Als Erfinder benannt: Becker, Karl Heinz, Dr., 6101 Roßdorf;  
Boltze, Karl-Heinz, Dipl.-Chem. Dr., 5060 Bensberg;  
Dell, Hans-Dieter, Dipl.-Chem. Dr., 5000 Köln;  
Seidel, Peter-Rudolf, Dipl.-Chem. Dr., 5050 Porz

DT 2108 185

PATENTANWADE  
DR.- VON KREISLER DR.-ING. S. SCHONWALD  
DR.-ING. TH. MEYER DR. FUES DIPLO.-CHEM. ALEK VON KREISLER  
DIPL.-CHEM. CAROLA KELLER DR.-ING. KLOPSCH  
KÖLN 1, DEICHMANNHAUS

2108185

Köln, den 16. Februar 1971  
Fu/ak

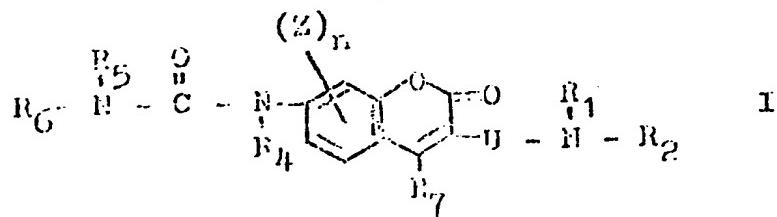
Tropenwerke Dinklage & Co

5000 Köln-Mülheim, Berliner Str. 220 - 232

Neue koronardilatatorisch wirksame Cumarinderivate

und Verfahren zu ihrer Herstellung

Gegenstand der Erfindung sind neue koronardilatatorisch wirksame Cumarinderivate der allgemeinen Formel I



und ihre mit physiologisch verträglichen Säuren gebildeten Salze, in welcher bedeuten

BAD ORIGINAL

209837/1190

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> Wasserstoffatome, gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppen mit bis zu vier Kohlenstoffatomen, in welchen jeweils ein Wasserstoffatom durch eine Hydroxylgruppe ersetzt sein kann, ferner Cycloalkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppen - vorzugsweise mit jeweils 1 Ringsystem und dabei bis maximal 8 C-Atomen im jeweiligen Rest -, welche gegebenenfalls durch ein bis zwei Halogenatome, niedere Alkylgruppen (vorzugsweise C<sub>1</sub> bis C<sub>3</sub>), niedere Alkoxygruppen (vorzugsweise C<sub>1</sub> bis C<sub>3</sub>), Hydroxylgruppen oder Trifluormethylgruppen substituiert sein können, und schließlich jeweils die Reste R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> sowie R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> zusammen mit den von ihnen substituierten Stickstoffatomen Heterozyklen mit drei bis sieben Ringgliedern, von denen eins bis drei Heteroatome sein können, wobei die Heterozyklen einen oder zwei Substituenten wie Aryl (vorzugsweise mit 1 Ringsystem) oder niedere (vorzugsweise C<sub>1</sub> bis C<sub>5</sub>) Alkyl- bzw. durch eine Hydroxylgruppe substituierte niedere (vorzugsweise C<sub>1</sub> bis C<sub>5</sub>) Alkylgruppen, Halogenatome oder Trifluormethylgruppen tragen können, wobei diese Reste R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> gleiche oder verschiedene Reste sein können und wobei weiterhin auch die Paare -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, bzw. -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> gleich oder verschieden sein können

D R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe mit bis zu drei Kohlenstoffatomen,

D R<sub>7</sub> ein Wasserstoffatom, eine niedere Alkylgruppe mit bis zu drei Kohlenstoffatomen oder eine Arylgruppe mit vorzugsweise 1 Ringsystem

Z ein Halogenatom oder eine niedere Alkyl- oder Alkoxygruppe mit bis zu drei Kohlenstoffatomen,

n die Zahlen null bis zwei und

U eine gerad- oder verzweigt-kettige niedere Alkylengruppe mit zwei bis fünf Kohlenstoffatomen, in welcher ein Wasserstoffatom durch eine Hydroxylgruppe ersetzt sein kann.

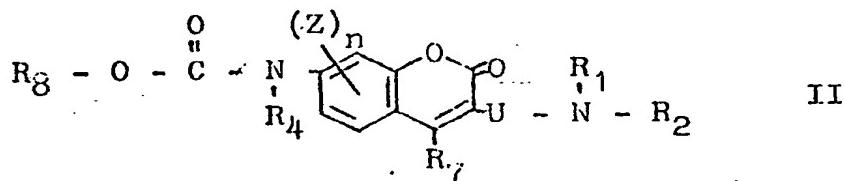
BAD ORIGINAL

- 3 -

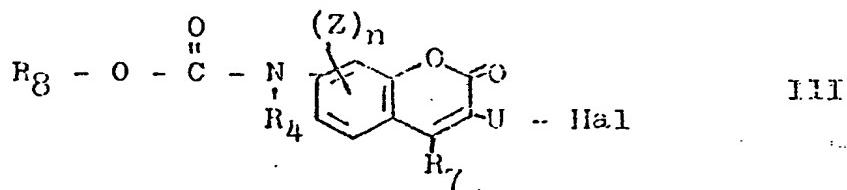
Die Verbindung N- $\beta$ -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-4-morpholincarboxamid, also eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in welcher jeweils R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> sowie R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> zusammen mit dem Stickstoffatom die Morpholinogruppe, U die Äthylengruppe, R<sub>7</sub> die Methylgruppe, R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom und n 0 bedeuten und Verfahren zu ihrer Herstellung sind in der nicht vorveröffentlichten älteren Patentanmeldung P 20 35 536.6 beschrieben.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher R<sub>1</sub> bis R<sub>7</sub>, U, Z und n die oben angeführte Bedeutung haben, die dadurch gekennzeichnet sind, daß nach an sich bekannten Verfahren

a) Verbindungen der allgemeinen Formel II



in welcher R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>7</sub>, U, Z und n die angegebene Bedeutung haben, R<sub>8</sub> für eine Alkyl- oder Arylgruppe steht, oder Verbindungen der allgemeinen Formel III



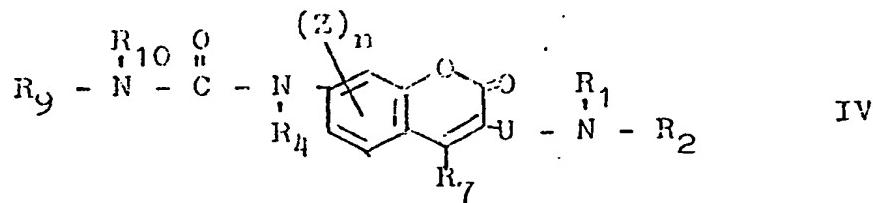
in welcher R<sub>4</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, U, Z und n die angegebene Bedeutung haben und Hal ein Halogenatomen bedeutet,

BAD ORIGINAL

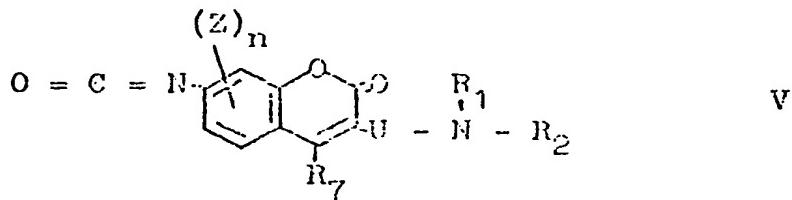
209837/1190

- 4 -

oder Verbindungen der allgemeinen Formel IV

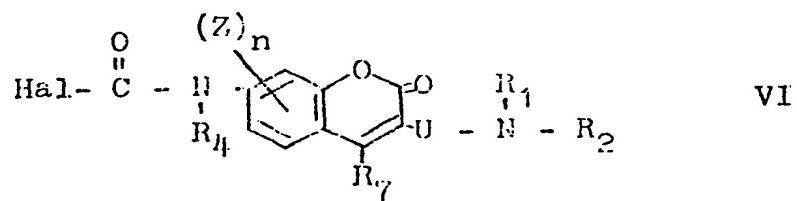


in welcher  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_7$ , U, Z und n die angeführte Bedeutung haben und  $R_9$  und  $R_{10}$  Reste im Sinne der Definition von  $R_1$  und  $R_2$  sind und dabei mit diesen gleich oder auch verschieden sein können oder Verbindungen der allgemeinen Formel V

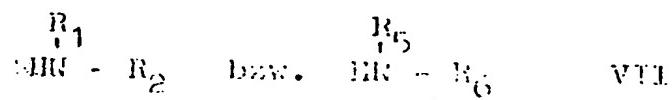


in welcher  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_7$ , U, Z und n die angegebene Bedeutung haben,

oder Verbindungen der allgemeinen Formel VI



in welcher  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_7$ , U, Z und n die angegebene Bedeutung haben und Hal für ein Halogenatomen steht, mit Verbindungen der allgemeinen Formel VII

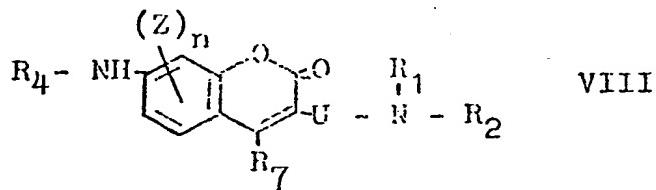
**BAD ORIGINAL**

209837 / 1190

- 5 -

in welcher R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> bzw. R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> die angeführte Bedeutung haben, umgesetzt werden, - wobei jedoch bei der Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel IV der Rest -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> dem Rest des sekundären Amins der allgemeinen Formel VII nicht identisch ist - oder aber

b) Verbindungen der allgemeinen Formel VIII

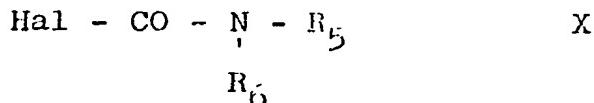


in welcher R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>7</sub>, U, Z und n die angeführte Bedeutung haben,

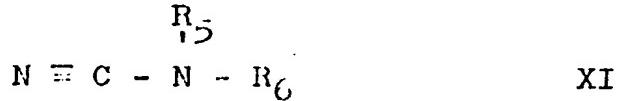
mit Verbindungen der allgemeinen Formel IX



in welcher R<sub>5</sub> die angeführte Bedeutung hat,  
oder mit Verbindungen der allgemeinen Formel X



in der R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> die angeführte Bedeutung haben,  
oder mit Verbindungen der allgemeinen Formel XI - hier mit anschließender Verseifung der sich zunächst bildenden =NH-Gruppe -



in der R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> die angegebene Bedeutung haben, umgesetzt werden.

BAD ORIGINAL

Die Reaktion von Verbindungen der allgemeinen Formel II mit Verbindungen der allgemeinen Formel VII ist besonders zur Darstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I geeignet, in welcher R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> verschieden von R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> sind. Diese Reaktion erfolgt durch einfaches Erwärmen der Komponenten ohne Lösungsmittel; zweckmäßigerweise wird die Umsetzung jedoch in Lösungsmitteln durchgeführt. Als solche haben sich polare Lösungsmittel, insbesondere Chloroform, Äthylenchlorid, Chlorbenzol, Nitrobenzol, aber auch Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid wegen ihrer besseren Lösungseigenschaften bewährt. Inerte aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol und Toluol sind weniger gut verwendbar. Besonders schonend verläuft die Reaktion, wenn Verbindungen der Formel II eingesetzt werden, in denen R<sub>8</sub> eine Arylgruppe, insbesondere eine Phenylgruppe bedeutet. In diesem Fall kann die Umsetzung durch einfaches Rühren bei Raumtemperatur durchgeführt werden und führt zu guten Ausbeuten. Bedeutet R<sub>8</sub> eine niedere Alkylgruppe, beispielsweise eine Äthylgruppe, so erfolgt die Reaktion am günstigsten in der Wärme, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 120° C.

Zur Darstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welchen R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> die gleiche Bedeutung haben wie R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub>, werden zweckmäßigerweise die Verbindungen der allgemeinen Formel III als Ausgangsmaterial verwendet. Die Reaktion erfolgt hier durch einfaches Erwärmen im Überschuß von Verbindungen der allgemeinen Formel VII mit oder ohne Lösungsmittel. Als Lösungsmittel haben sich neben den vorerwähnten auch inerte Lösungsmittel, jedoch nicht Dimethylformamid bewährt.

Eine besondere Bedeutung kommt der Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I durch die Uramidierung von Verbindungen der allgemeinen Formel IV zu. Diese

BAD ORIGINAL

209837/1190

Reaktion ist dementsprechend besonders bevorzugt. Grundlage für dieses Verfahren ist die erfindungsgemäße Feststellung, daß in den Verbindungen der Formel I die Gruppe  $-NR_9R_6-$  und damit die Gruppe  $-NR_9R_{10}$  in den Verbindungen der Formel IV austauschbar, die Gruppe  $-NR_1R_2$  wenigstens unter den gleichen Bedingungen jedoch nicht austauschbar ist. Der Rest  $-NR_9R_{10}$  in den Verbindungen der Formel IV kann damit durch eine einfache Ummidierung mit den Aminen der Formel VII in die gewünschte Gruppe umgewandelt werden. Die Ummidierung führt zu nahezu quantitativen Ausbeuten, wenn das einzusetzende Amin der Formel VII schwerer flüchtig ist als das abzuspaltende Amin  $HNR_9R_{10}$ . In diesem Fall kann das letztere laufend durch Abdestillieren aus dem Reaktionsgemisch entfernt und die Reaktion bis zum vollständigen Austausch geführt werden. Man kann aber auch einfach mit einem Überschuß des Amins der Formel VII das Reaktionsgleichgewicht auf die gewünschte Seite drängen. Besonders einfach ist das beispielsweise, wenn das Amin VII als flüssiges Lösungsmittel für IV eingesetzt werden kann.

Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher  $R_4$  eine Alkylgruppe bedeutet, sind die bisher eingehender erläuterten Verfahren weniger gut geeignet, da die Reaktionen träger verlaufen und schärfere Bedingungen erfordern, welche zu Nebenprodukten und damit zur Verminderung der Ausbeute führen. In diesen Fällen werden zweckmäßigerweise als Ausgangsprodukte die Verbindungen der allgemeinen Formeln VI und VIII eingesetzt,

BAD ORIGINAL

209837/1190

- 8 -

wobei die Verbindungen der Formel VI lediglich die Reaktionsprodukte von Verbindungen der Formel VIII mit Phosgen darstellen, welche vorzugsweise nicht isoliert, sondern sofort mit Verbindungen der Formel VII umgesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I zeigen bei intravenöser Applikation in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg Körpergewicht am narkotisierten Hund eine starke koronardilatierende Wirksamkeit, wie aus Tabelle 2 zu entnehmen ist.

In Tabelle 2 sind folgende Angaben zusammengestellt:  
Spalte 1: die Strukturen der untersuchten Verbindungen;  
Spalte 2: die verabreichten Substanzmengen in mg/kg Körpergewicht;  
Spalte 3: die Veränderung des arteriellen Blutdrucks im linken Ventrikel (sind zwei Zeichen vorhanden, so bedeutet das erste die Veränderung des systolischen, das zweite die Veränderung des diastolischen Blutdrucks);  
Spalte 4: die Veränderung des Blutflusses aus dem Koronarsinus;  
Spalte 5: die Änderung der Sauerstoffsättigung des Koronarsinusblutes;  
Spalte 6: Veränderung der Herzfrequenz.

**BAD ORIGINAL**

209837/1190

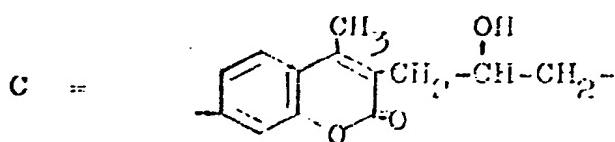
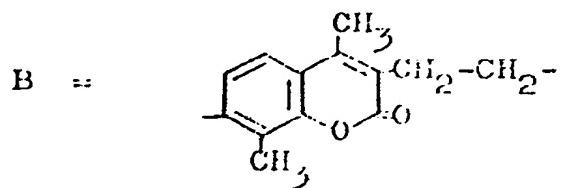
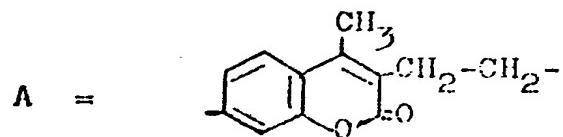
- 9 -

Die Bedeutung der in Tabelle 2 verwendeten Zeichen ist in Tabelle 1 erläutert:

Tabelle 1

Anstieg / Abfall		Spalte 3 Blutdruck in Torr	Spalte 4 Blutfluß Koronarsinus in %	Spalte 5 O <sub>2</sub> -Sättig. in %	Spalte 6 Herzfrequ. Schläge/min.
Ø Ø		bis 10	bis 10	bis 10	bis 10
(+)	(-)	bis 20	bis 20	bis 20	bis 30
+	-	bis 50	bis 50	bis 30	bis 50
++	--	bis 100	bis 100	bis 50	bis 80
+++	---	über 100	über 100	über 50	über 80

Bei den Strukturen der untersuchten Verbindungen in Spalte 1 von Tabelle 2 sind für die Grundkörper die Bezeichnungen A, B und C eingesetzt, die folgende Bedeutung haben:



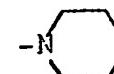
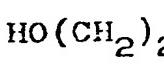
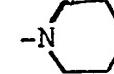
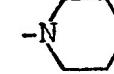
BAD ORIGINAL

T a b e l l e 2

	1	2	3	4	5	6	
	<chem>CC(C)C&gt;N-</chem> A	-N	2	-	+++	+++	++
D	<chem>OCCN(C)C&gt;N-</chem> A	-N	2	-	+++	+++	(-)
D	<chem>OCCN(C)C&gt;N-</chem> A	-N	2	(-)/ -	+++	+++	(-)
	<chem>CCN(C)C&gt;N-</chem> A	-N	2	(-)	+++	++	Ø
	<chem>C1CCCCN1&gt;N-</chem> A	-N	2	Ø	+++	+++	(-)
	<chem>C1CCCCN1&gt;N-</chem> A	-N	2	Ø/(-)	+++	+++	Ø
	<chem>CC(C)C&gt;N-</chem> A	-N	2	(-)/ Ø	+++	+++	Ø
	<chem>CC(C)C&gt;N-</chem> A	-N	2	Ø	+++	(+)	++
	<chem>CC(C)C&gt;N-</chem> A	-N	2	Ø	+++	+++	++
	<chem>CC(C)C&gt;N-</chem> A	-N	2	(+)/ Ø	+++	++	+
	<chem>CC(C)C&gt;N-</chem> B	-N	2	--	+++	+++	(-)

- 11 -

Fortsetzung Tabelle 2

1	2	3	4	5	6
 N- B 	5	Ø	+++	+++	€
 N- B 	2	Ø	+++	+++	Ø
 N- C 	1	Ø	+++	++ bis +++	Ø

Die neuen Verbindungen der Erfindung sind insbesondere für die orale und/oder die intravenöse Darreichungsform geeignet. Die Erfindung umfasst dementsprechend pharmakologische Zubereitungen bzw. Arzneimittel, die die Wirkstoffe der Erfindung zusammen mit üblichen Trägerstoffen in fester oder flüssiger Form enthalten und dabei insbesondere für eine orale oder intravenöse Anwendung zusammengestellt sind.

Für die orale Darreichungsform sind insbesondere Tabletten oder Dragees geeignet. Ihr Wirkstoffgehalt liegt z. B. zwischen 100 bis 300 mg pro Tablette, bzw. Dragee. Bei Injektionslösungen liegt der Wirkstoffgehalt für eine Verabreichung beispielsweise zwischen 50 und 150 mg.

Eine für die feste Verabreichung geeignete Stoffzusammensetzung ist beispielsweise

150 mg Wirkstoff
114 mg Lactose
110 mg Maissstärke
12,0 mg Polyvinylpyrrolidon
11,8 mg Talcum
1,2 mg Magnesiumstearat
400,0 mg

BAD ORIGINAL

209837/1190

- 12 -

B e i s p i e l 1

N-(3-[2-(4-Phenylpiperazin-1-yl)äthyl]-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl)-4-phenyl-1-piperazincarboxamid.

9,29 g (0,03 Mol) N-(3-Chloräthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-ylcarbaminsäureäthylester und 14,6 g (0,09 Mol) 1-Phenylpiperazin werden in 100 ml Chlorbenzol gelöst und zehn Stunden lang gekocht. Nach Abkühlen scheidet sich ein Niederschlag ab, der mit 150 ml Chloroform/Methanol 1:1 versetzt und heiß filtriert wird. Der erhaltene Rückstand wird zweimal aus Dimethylformamid umkristallisiert, mit Alkohol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 6,3 g.

N-(3-[2-(4-Phenylpiperazin-1-yl)äthyl]-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl)-4-phenyl-1-piperazincarboxamid mit einem Schmelzpunkt von 285 bis 288° C unter Zersetzung.

Für  $C_{33}H_{37}N_5O_3$

berechnet: C 71,84 %; H 6,76 %; N 12,69 %;

gefunden: C 71,90 %; H 6,72 %; N 12,54 %.

B e i s p i e l 2

N-(3-(2-Piperidinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl)-1-piperidincarboxamid.

Analog Beispiel 1 aus 9,27 g (0,03 Mol) N-(3-(2-Chloräthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-ylcarbaminsäureäthylester und 8 ml Piperidin in 125 ml Chlorbenzol durch zwölfstündigiges Kochen, Aufnehmen des isolierten Niederschlages in Methanol/Chloroform, Alkalisieren mit alkoholischer Kalilauge, Eindampfen und Rekristallisation aus verdünntem Alkohol.

Ausbeute: 9 g (= 75 % der Theorie); Schmelzpunkt 256 - 260°C.

Für  $C_{23}H_{31}N_3O_3$

berechnet: C 69,50 %; H 7,86 %; N 10,57 %;

gefunden: C 69,64 %; H 7,96 %; N 10,57 %.

### B e i s p i e l 3

N- $\beta$ -(3-Morpholino-2-hydroxypropyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-

benzopyran-7-yl $\gamma$ -4-morpholincarboxamid.

Analog Beispiel 2 aus 13,6 g (0,04 Mol) N- $\beta$ -(3-chlor-2-hydroxypropyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-ylcarbaminsäureäthylester und 12,2 g (0,14 Mol) Morpholin in 250 ml Chlorbenzol durch achtzehnständiges Kochen.

Ausbeute: 9,3 g (= 54 % der Theorie); Schmelzpunkt: 224 bis 226° C (Isopropanol/Methyläthylketon).

Für  $C_{22}H_{29}N_3O_6$

berechnet: C 61,26 %; H 6,76 %; N 9,75 %;

gefunden: C 61,16 %; H 6,59 %; N 9,53 %.

### B e i s p i e l 4

N- $\beta$ -(3-Piperidino-2-hydroxypropyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-

benzopyran-7-yl $\gamma$ -1-piperidincarboxamid.

Aus 13,6 g (0,04 Mol) N- $\beta$ -(3-Chlor-2-hydroxypropyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-ylcarbaminsäureäthylester und 100 ml Piperidin durch zehnständiges Kochen ohne Lösungsmittel. Ausbeute: 7,7 g; Schmelzpunkt: 204 - 205° C (Isopropanol).

Für  $C_{24}H_{33}N_3O_4$

berechnet: C 67,45 %; H 7,77 %; N 9,82 %;

gefunden: C 67,48 %; H 7,99 %; N 9,50 %.

BAD ORIGINAL

209837/1180

- 14 -

Wird die Base in Chloroform aufgenommen und mit alkoholischer Salzsäure versetzt, so entsteht das farblose Hydrochlorid, welches oberhalb von 226° C unter Zersetzung schmilzt.

### B e i s p i e l 5

N-{3-/3-(4-Phenylpiperazin-1-yl)-2-hydroxypropyl}-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl{-4-phenyl-1-piperazincarboxamid}.

Aus 20,3 g (0,06 Mol) N-{3-(3-Chlor-2-hydroxypropyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl}carbaminsäureäthylester und 40 g (0,25 Mol) 1-Phenylpiperazin in 50 ml Chlorbenzol durch zehnstündiges Kochen, Abfiltrieren des nach Erkalten anfallenden Niederschlags und mehrmaliges Auskochen mit Isopropanol/Chloroform. Ausbeute: 18,2 g (= 52 % der Theorie); Schmelzpunkt: 233 - 235° C (Isopropanol/Chloroform).

Für C<sub>34</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

berechnet: C 70,20 %; H 6,76 %; N 12,04 %;

gefunden: C 69,90 %; H 6,65 %; N 11,92 %.

### B e i s p i e l 6

N-{3-(2-Pyrrolidinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl}-1-pyrrolidincarboxamid.

Aus 14,3 g (0,04 Mol) N-{3-(2-Chloräthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl}carbaminsäurephenylester und 20 ml Pyrrolidin in 100 ml Chlorbenzol in sechs Stunden bei 120° C und Aufarbeiten durch Aufnehmen des abfiltrierten Niederschlags in Chloroform und mehrmaliges Auswaschen mit 2 n Natriumcarbonatlösung. Ausbeute: 7,7 g; Schmelzpunkt 237 - 238° C (Chloroform).

BAD ORIGINAL

209837/1190

Für  $C_{21}H_{27}N_3O_3$

berechnet: C 68,27 %; H 7,37 %; N 11,37 %;

gefunden: C 68,20 %; H 7,43 %; N 11,23 %.

### Beispiel 7

N- $\beta$ -(2-Perhydroazepinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-

7-yl-1-perhydroazepincarboxamid.

Aus 7,1 g (0,02 Mol) N- $\beta$ -(2-Chloräthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-ylcarbaminsäurephenylester und 10 ml Perhydroazepin in 100 ml Chlorbenzol in sechs Stunden bei 125°C und Aufarbeiten gemäß Beispiel 6. Ausbeute: 3,7 g;

Schmelzpunkt: F = 225° C (Dimethylformamid).

Für  $C_{25}H_{35}N_3O_3$

berechnet: C 70,56 %; H 8,29 %; N 9,88 %;

gefunden: C 70,86 %; H 8,19 %; N 10,01 %.

### Beispiel 8

N- $\beta$ -(2-(4-Methylpiperazin-1-yl)äthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-

1-benzopyran-7-yl-4-methyl-1-piperazincarboxamid.

Aus 14,3 g (0,04 Mol) N- $\beta$ -(2-Chloräthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-ylcarbaminsäurephenylester und 20 ml 1-Methylpiperazin in 150 ml Chlorbenzol in sieben Stunden bei 125°C und Aufarbeiten gemäß Beispiel 6. Ausbeute: 13 g (= 75 % der Theorie); Schmelzpunkt: 261° C (Dimethylformamid).

Für  $C_{23}H_{33}N_5O_3$

berechnet: C 64,61 %; H 7,78 %; N 16,38 %;

gefunden: C 64,42 %; H 7,64 %; N 16,29 %.

B e i s p i e l 9

N- $\beta$ -(2-Morpholinoäthyl)-4,8-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/ $\gamma$ -morpholincarboxamid.

Aus 14,9 g (0,04 Mol) N- $\beta$ -(2-Chloräthyl)-4,8-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/ $\gamma$ carbaminsäurephenylester und 26 g (0,3 Mol) Morpholin in 80 ml Chlorbenzol durch dreistündiges Kochen, Chromatographie des abfiltrierten Niederschlags ~~xxxxxx~~ an Kieselgel und Rekristallisation aus Äthylchlorid/Essigester. Schmelzpunkt: 240 bis 241° C.

Das Hydrochlorid, gebildet durch Aufnehmen der Base in Chloroform und Versetzen mit ätherischer Salzsäure, schmilzt bei 287 - 288° C, unter Zersetzung. Ausbeute: 8,5 g.

Für  $C_{22}H_{29}N_3O_5 \cdot HCl$

berechnet: C 58,50 %; H 6,69 %; N 9,30 %; Cl 7,84 %;  
gefunden: C 58,44 %; H 6,46 %; N 9,33 %; Cl 8,04 %.

B e i s p i e l 10

N- $\beta$ -(2-Piperidinoäthyl)-4,8-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/ $\gamma$ -1-piperidincarboxamid.

Aus 10 g (0,027 Mol) N- $\beta$ -(2-Chloräthyl)-4,8-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/ $\gamma$ carbaminsäurephenylester und 17,3 g (0,2 Mol) Piperidin in 60 ml Chlorbenzol, analog Beispiel 9. Ausbeute: 5,7 g (= 51 % der Theorie); Schmelzpunkt: 244-245°C (Äthylchlorid/Essigester).

Für  $C_{24}H_{33}N_3O_3$

berechnet: C 70,06 %; H 8,03 %; N 10,21 %;  
gefunden: C 69,65 %; H 7,98 %; N 10,41 %.

- 17 -

B e i s p i e l 11

N- $\beta$ -(2-Perhydroazepinoäthyl)-4,8-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-1-perhydroazepincarboxamid.

Aus 22,3 g (0,06 Mol) N- $\beta$ -(2-Chloräthyl)-4,8-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-ylcarbaminsäurephenylester und 44,6 g (0,45 Mol) Perhydroazepin in 150 ml Chlorbenzol, analog Beispiel 9.

Ausbeute: 6 g; Schmelzpunkt: 175 - 176° C (Dimethylformamid/Isopropyläther).

Für  $C_{26}H_{37}N_3O_3$

berechnet: C 71,04 %; H 8,48 %; N 9,56 %;

gefunden: C 71,16 %; H 8,26 %; N 9,70 %.

B e i s p i e l 12

N- $\beta$ -(2-Pyrrolidinoäthyl)-4,8-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-1-pyrrolidincarboxamid.

Aus 22,3 g (0,06 Mol) N- $\beta$ -(2-Chloräthyl)-4,8-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-ylcarbaminsäurephenylester und 32 g (0,45 Mol) Pyrrolidin in 150 ml Chlorbenzol durch 2 1/2-stündig Kochen und Aufarbeiten analog Beispiel 9. Die Verbindung kristallisiert mit 1/2 Mol Äthylchlorid. Ausbeute: 13,5 g (= 59% der Theorie); Schmelzpunkt: F = 231 - 232° C (Äthylchlorid/Isopropyläther).

Für  $C_{22}H_{29}N_3O_3 \cdot 1/2 C_2H_4Cl_2$

berechnet: C 63,81 %; H 7,22 %; N 9,71 %;

gefunden: C 63,41 %; H 7,21 %; N 9,90 %.

BAD ORIGINAL

209837/1100

B e i s p i e l 13N- $\beta$ -[2-(4-Phenylpiperazin-1-yl)ethyl]-4,8-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-4-phenyl-1-piperazincarboxamid.

Aus 3,72 g (0,01 Mol) N- $\beta$ -(2-Chloräthyl)-4,8-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-ylcarbaminsäurephenylester und 12,2 g (0,075 Mol) 1-Phenylpiperazin in 25 ml Chlorbenzol durch 1 1/2-stündiges Kochen und Rekristallisation des abfiltrierten und mit Toluol gewaschenen Niederschlags aus Dimethylformamid.

D

Ausbeute: 2,0 g; Schmelzpunkt: 246 - 247° C.

Für  $C_{34}H_{39}N_5O_3$

berechnet: C 72,23 %; H 6,95 %; N 12,37 %;

gefunden: C 71,79 %; H 6,77 %; N 12,22 %.

B e i s p i e l 14N-[3- $\beta$ -[4-(2-Hydroxyäthyl)piperazin-1-yl]äthyl]-4,8-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl]-4-(2-hydroxyäthyl)-1-piperazin-carboxamid.

D

Aus 3,72 g (0,01 Mol) N- $\beta$ -(2-Chloräthyl)-4,8-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-ylcarbaminsäurephenylester und 9,75 g (0,075 Mol) 1-(2-Hydroxyäthyl)-piperazin in 25 ml Chlorbenzol durch 1 1/2-stündiges Kochen, Aufnehmen der beim Abkühlen entstehenden unteren Phase in Chloroform und Reinigen an Kieselgel. Ausbeute: 1,25 g; Schmelzpunkt: 181 - 182° C (Chloroform/Essigester).

Für  $C_{26}H_{39}N_5O_5$

berechnet: C 62,25 %; H 7,84 %; N 13,96 %;

gefunden: C 61,64 %; H 7,76 %; N 13,68 %.

BAD ORIGINAL

209837/1190

- 19 -

Beispiel 15

1- $\beta$ -(2-Diäthylaminoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-3,3-diäthyllarnstoff.

Aus 32,1 g (0,09 Mol) N- $\beta$ -(2-Chloräthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-ylcarbaminsäurephenylester und 60 ml Diäthylamin durch 16-stündiges Kochen in 150 ml Nitrobenzol im Autoklaven, Aufnehmen des abfiltrierten Niederschlags in 2 n Salzsäure, Auswaschen der Lösung mit Äther, Alkalisieren mit 2 n Kaliumcarbonatlösung, Aufnehmen der Base in Chloroform und Reinigen an Kieselgel. Ausbeute: 14,5 g; Schmelzpunkt: 190 - 191° C (Isopropanol).

Für  $C_{21}H_{31}N_3O_3$

berechnet: C 67,53 %; H 8,37 %; N 11,25 %;

gefunden: C 67,94 %; H 8,25 %; N 11,43 %.

Das aus einer Chloroformlösung durch Einleiten von Chlorwasserstoff bei 0° C gefällte Hydrochlorid schmilzt bei 223° C.

Für  $C_{21}H_{31}N_3O_3 \cdot HCl$

berechnet: C 61,50 %; H 7,87 %; N 10,25 %; Cl 8,65 %;

gefunden: C 61,45 %; H 7,89 %; N 10,46 %; Cl 8,59 %.

Beispiel 16

1-{ $\beta$ -[2-(N-Cyclohexyl-N-methylamino)äthyl]-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl}-3-cyclohexyl-3-methylarnstoff.

Aus 3,6 g (0,01 Mol) N- $\beta$ -(2-Chloräthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-ylcarbaminsäurephenylester und 20 ml N-Cyclohexyl-N-methylamin in 25 ml Chlorbenzol durch achtstündiges Kochen und Reinigen an Kieselgel.

BAD ORIGINAL

209837/1190

- 20 -

Ausbeute: 2,5 g (= 55 % der Theorie); Schmelzpunkt: 211° C  
 (Aceton) unter Zersetzung.

Für  $C_{27}H_{39}N_3O_3$

berechnet: C 71,49 %; H 8,67 %; N 9,26 %;

gefunden: C 71,95 %; H 8,64 %; N 9,48 %.

### B e i s p i e l 17

1- $\{\underline{3}/\underline{2}$ -(N-Cyclohexyl-N-methylamino)äthyl-4,8-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl}-3-cyclohexyl-3-methylharnstoff.

Aus 22,3 g (0,06 Mol) N- $\underline{3}$ -(2-Chloräthyl)-4,8-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-ylcarbaminsäurephenylester und 51 g (0,45 Mol) N-Cyclohexyl-N-methylamin in 150 ml Chlorbenzol, Abdampfen des überschüssigen Amins und Reinigen des Rückstandes an Kieselgel. Ausbeute: 10 g; Schmelzpunkt: 152 - 153° C (Aceton/Essigester).

Für  $C_{28}H_{41}N_3O_3$

berechnet: C 71,91 %; H 8,84 %; N 8,99 %;

gefunden: C 72,21 %; H 8,78 %; N 8,80 %.

### B e i s p i e l 18

1- $\underline{3}$ -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-3,3-diäthylharnstoff.

8,0 g (0,02 Mol) N- $\underline{3}$ -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-4-morpholinocarboxamid werden in 100 ml einer Mischung aus Chlorbenzol und Nitrobenzol (1:1) gelöst, mit 50 ml Diäthylamin versetzt und acht Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Einengen des Volumens auf die Hälfte, Abkühlen:

BAD ORIGINAL

209837/1190

und Abfiltrieren wird der Niederschlag mit Tetrachlorkohlenstoff und Äther gewaschen. Die Ausbeute an analysenreinem  $1-\beta\text{-}(2\text{-Morpholinoäthyl})\text{-}4\text{-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl}\text{-}3,3\text{-diäthylharnstoff}$  beträgt 6,6 g (= 85 % der Theorie). Schmelzpunkt: 219 - 220° C.

Für  $C_{21}H_{29}N_3O_4$

berechnet: C 65,09 %; H 7,54 %; N 10,85 %;

gefunden: C 65,17 %; H 7,36 %; N 10,76 %.

Nach der in Beispiel 18 beschriebenen Methode wurden folgende Verbindungen hergestellt:

B e i s p i e l 19

1- $\beta\text{-}(2\text{-Morpholinoäthyl})\text{-}4\text{-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl}\text{-}3\text{-tert.butylyharnstoff}$

aus 8,0 g (0,02 Mol)  $N\text{-}\beta\text{-}(2\text{-Morpholinoäthyl})\text{-}4\text{-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl}\text{-}4\text{-morpholincarboxamid}$  und 70 ml tert. Butylamin.

Ausbeute: 6,2 g (= 80 % der Theorie);

Schmelzpunkt: 300° C unter Zersetzung.

Für  $C_{21}H_{29}N_3O_4$

berechnet: C 65,09 %; H 7,54 %; N 10,85 %;

gefunden: C 64,95 %; H 7,47 %; N 10,94 %.

B e i s p i e l 20

1- $\beta\text{-}(2\text{-Morpholinäthyl})\text{-}4\text{-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl}\text{-}3,3\text{-bis(2-hydroxyäthyl)harnstoff}$

aus 8,0 g (0,02 Mol)  $N\text{-}\beta\text{-}(2\text{-Morpholinäthyl})\text{-}4\text{-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl}\text{-}4\text{-morpholincarboxyamid}$  und 20 ml

Bis-(2-hydroxyäthyl)amin in Chlorbenzol in drei Stunden bei 100° C. Ausbeute: 5,45 g (= 66 % der Theorie);  
Schmelzpunkt: 187° C unter Zersetzung.

Für  $C_{21}H_{29}N_3O_6$

berechnet: C 60,13 %; H 6,97 %; N 10,02 %;  
gefunden: C 59,95 %; H 6,76 %; N 9,87 %.

B e i s p i e l 21

1- $\beta$ -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-3-phenylharnstoff

aus 8,0 g (0,02 Mol) N- $\beta$ -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-4-morpholincarboxamid und 50 ml Anilin in Nitrobenzol in sechs Stunden bei 130° C (Badtemperatur).

Ausbeute: 6,7 g (= 83 % der Theorie);

Schmelzpunkt: 290° C unter Zersetzung.

Für  $C_{23}H_{25}N_3O_4$

berechnet: C 67,79 %; H 6,18 %; N 10,31 %;  
gefunden: C 67,49 %; H 6,25 %; N 10,53 %.

B e i s p i e l 22

N- $\beta$ -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-4-(2-hydroxyäthyl)-1-piperazincarboxamid

aus 3,0 g (0,0075 Mol) N- $\beta$ -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-4-morpholincarboxamid und 30 ml 1-(2-Hydroxyäthyl)piperazin in Chlorbenzol/Nitrobenzol in vier Stunden bei 120° C (Badtemperatur).

Ausbeute: 1,8 g (~ 54 % der Theorie);

Schmelzpunkt: 210° C unter Zersetzung.

BAD ORIGINAL

209837/1190

Für  $C_{23}H_{32}N_4O_5$

berechnet: C 62,14 %; H 7,25 %; N 12,61 %;

gefunden: C 61,88 %; H 7,21 %; N 12,71 %.

B e i s p i e l 23

N- $\beta$ -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-

y17-1-piperidincarboxamid

aus 8,0 g (0,02 Mol) N- $\beta$ -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-y17-4-morpholincarboxamid und 50 ml Piperidin in sechs Stunden bei 120° C.

Ausbeute: 7,5 g (= 95 % der Theorie);

Schmelzpunkt: 256° C. unter Zersetzung.

Für  $C_{22}H_{29}N_3O_4$

berechnet: C 66,14 %; H 7,32 %; N 10,52 %;

gefunden: C 66,18 %; H 7,18 %; N 10,73 %.

B e i s p i e l 24

1- $\beta$ -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-

y17-3-cyclohexylharnstoff

aus 8,0 g (0,02 Mol) N- $\beta$ -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-y17-4-morpholincarboxamid und 50 ml Cyclohexylamin in fünf Stunden bei 120° C.

Ausbeute: 6,5 g (= 79 % der Theorie);

Schmelzpunkt: F = 275° C unver Zersetzung.

Für  $C_{23}H_{31}N_3O_4$

berechnet: C 66,80 %; H 7,56 %; N 10,16 %;

gefunden: C 66,47 %; H 7,62 %; N 10,04 %.

BAD ORIGINAL

209837/1190

B e i s p i e l 25

1- $\beta$ -(2-Diäthylaminoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-3-phenylharnstoff

aus 8,0 g (0,021 Mol) 1- $\beta$ -(2-Diäthylaminoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-3,3-diäthylharnstoff und 50 ml Anilin. Ausbeute: 6,0 g (= 72 % der Theorie); Schmelzpunkt: 265° C unter Zersetzung.

Für  $C_{23}H_{27}N_3O_3$

berechnet: C 70,20 %; H 6,92 %; N 10,68 %;

gefunden: C 70,05 %; H 6,68 %; N 10,66 %.

B e i s p i e l 26

N- $\beta$ -(2-Morpholinoäthyl)-4,8-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-4-(2-hydroxyäthyl)-1-piperazincarboxamid

aus 16,6 g (0,04 Mol) N- $\beta$ -(2-Morpholinoäthyl)-4,8-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-4-morpholincarboxamid und 150 ml 1-(2-Hydroxyäthyl)piperazin in 150 ml Chlorbenzol.

Ausbeute: 6 g; Schmelzpunkt: 186 - 187° C.

Für  $C_{24}H_{34}N_4O_5$

berechnet: C 62,86 %; H 7,47 %; N 12,22 %;

gefunden: C 63,39 %; H 7,29 %; N 12,26 %.

B e i s p i e l 27

1- $\beta$ -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-ylharnstoff.

5,56 g (0,0136 Mol) N- $\beta$ -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-ylcarbaminsäurephenylester werden in

BAD ORIGINAL

209837 / 1190

120 ml Dimethylformamid gelöst und in der Kälte mit 50 ml ammoniakalischem Äthanol versetzt. Nach sechsständigem Rühren wird abgesaugt, der Niederschlag mit Aceton gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 2,9 g (= 65 % der Theorie)  $N-\beta\text{-}(\text{2-Morpholinoäthyl})\text{-}4\text{-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl}$ -harnstoff mit einem Schmelzpunkt von über  $300^\circ\text{C}$  unter Zersetzung.

Für  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$

berechnet: C 61,62 %; H 6,39 %; N 12,68 %;  
gefunden: C 61,57 %; H 6,54 %; N 12,38 %.

### B e i s p i e l 28

#### $N-\beta\text{-}(\text{2-Morpholinoäthyl})\text{-}4\text{-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl}$ -2-methyl-4-morpholincarboxamid.

5,56 g (0,0136 Mol)  $N-\beta\text{-}(\text{2-Morpholinoäthyl})\text{-}4\text{-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl}$ -carbaminsäurephenylester werden in 120 ml Dimethylformamid gelöst und mit 20 ml 2-Methylmorpholin versetzt. Nach sechsständigem Rühren wird der farblose Niederschlag abgesaugt und mit Aceton gewaschen. Man erhält 3,15 g (= 55 % der Theorie)  $N-\beta\text{-}(\text{2-Morpholinoäthyl})\text{-}4\text{-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl}$ -2-methyl-4-morpholincarboxamid mit einem Schmelzpunkt von  $256 - 257^\circ\text{C}$  unter Zersetzung.

Für  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$

berechnet: C 63,59 %; H 7,04 %; N 10,11 %;  
gefunden: C 63,84 %; H 6,73 %; N 10,12 %.

BAD ORIGINAL

209837/1190

Analog Beispiel 28 wurden folgende Verbindungen hergestellt:

B e i s p i e l 29

1- $\beta$ -(2-Morpholinoäethyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-

yl/ $\beta$ -3,3-diisopropylharnstoff

aus 3,0 g (0,0067 Mol) N- $\beta$ -(2-Morpholinoäethyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/carbaminsäurephenylester und 40 ml Diisopropylamin durch 24-stündiges Stehen und Gießen in Wasser. Ausbeute: 2,3 g (= 85 % der Theorie);

Schmelzpunkt: 215° C unter Zersetzung.

Für  $C_{23}H_{33}N_3O_4$

berechnet: C 66,48 %; H 8,01 %; N 10,11 %;

gefunden: C 66,65 %; H 8,00 %; N 10,48 %.

B e i s p i e l 30

1- $\beta$ -(2-Morpholinoäethyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-

yl/ $\beta$ -3-tert.butyl-3-(2-hydroxyäethyl)harnstoff

aus 6,5 g (0,015 Mol) N- $\beta$ -(2-Morpholinoäethyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/carbaminsäurephenylester und 15 ml 2-tert.Butylaminoäthanol.

Ausbeute: 4,0 g (= 63 % der Theorie);

Schmelzpunkt: 175 - 176° C unter Zersetzung.

Für  $C_{23}H_{33}N_3O_5$

berechnet: C 64,01 %; H 7,71 %; N 9,74 %;

gefunden: C 64,04 %; H 7,78 %; N 9,51 %.

BAD ORIGINAL

209837/1190

B e i s p i e l 31

1- $\beta$ -(2-Morpholinoäthyl)-4,8-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/ $\beta$ -3,3-diäthylharnstoff.

16,6 g (0,04 Mol) N- $\beta$ -(2-Morpholinoäthyl)-4,8-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/ $\beta$ -4-morpholincarboxamid werden in 150 ml Chlorbenzol gelöst und mit 100 ml Diäthylamin versetzt. Nach 3 1/2-stündigem Kochen wird abgekühlt, der Niederschlag abgesaugt und aus Aceton rekristallisiert. Man erhält 13,2 g (= 82 % der Theorie) 1- $\beta$ -(2-Morpholinoäthyl)-4,8-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/ $\beta$ -3,3-diäthylharnstoff. Schmelzpunkt: Für C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 169 - 170°C.  
berechnet: C 65,81 %; H 7,78 %; N 10,47 %;  
gefunden: C 65,75 %; H 7,61 %; N 10,28 %.

B e i s p i e l 32

1- $\beta$ -(2-Morpholinoäthyl)-4,8-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/ $\beta$ -3,3-bis(2-hydroxyäthyl)harnstoff.

16,6 g (0,04 Mol) N- $\beta$ -(2-Morpholinoäthyl)-4,8-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/ $\beta$ -4-morpholincarboxamid werden in 100 ml Chlorbenzol gelöst, mit 80 ml Bis(2-hydroxyäthyl)amin versetzt und zwei Stunden lang bei 130°C gerührt. Der beim Abkühlen erhaltene und isolierte Niederschlag wird in 500 ml Wasser eingerührt, abgesaugt, getrocknet und an Kieselgel gereinigt. Es werden 11,4 g (= 66 % der Theorie) 1- $\beta$ -(2-Morpholinoäthyl)-4,8-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/ $\beta$ -3,3-bis(2-hydroxyäthyl)harnstoff vom Schmelzpunkt 201 - 202°C erhalten.

BAD ORIGINAL

209837/1190

Für  $C_{22}H_{31}N_3O_6$

berechnet: C 60,95 %; H 7,21 %; N 9,69 %;

gefunden: C 60,61 %; H 7,25 %; N 9,36 %.

B e i s p i e l 33

N- $\beta$ -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-

y17-N-methyl-4-morpholincarboxamid.

6 g (0,02 Mol) 7-Methylamino-3-(2-morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran werden in 150 ml Chloroform gelöst und mit 0,04 Mol Phosgen in 40 ml Toluol tropfenweise versetzt. Nach zwölfstündigem Stehen wird das überschüssige Lösungsmittel und Phosgen abdestilliert und das entstandene N- $\beta$ -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-y17-N-methylchlorameisensäureamid ohne Isolierung mit 120 g (1,38 Mol) Morphin zwei Stunden auf 40° C erwärmt. Nach Abdampfen des überschüssigen Morpholins wird der Rückstand in Chloroform aufgenommen, mit Kaliumhydrogencarbonat ausgeschüttelt, die organische Phase vom Chloroform befreit und das erhaltene Öl durch Zusatz von Cyclohexan zur Kristallisation gebracht.

Es werden 7,1 g (= 85,7 % der Theorie) N- $\beta$ -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-y17-N-methyl-4-morpholincarboxamid vom Schmelzpunkt 114 - 116° C erhalten.

Für  $C_{22}H_{29}N_3O_5$

berechnet: C 63,59 %; H 7,03 %; N 10,11 %;

gefunden: C 63,69 %; H 7,10 %; N 10,16 %.

BAD ORIGINAL

209837/1190

Analog dem Beispiel 33 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

N- $\beta$ -(2-Morpholinoäethyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl $\gamma$ -N-methyl-2-methyl-4-morpholincarboxamid;

N- $\beta$ -(2-Morpholinoäethyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl $\gamma$ -N-methyl-1-perhydroazepincarboxamid;

1- $\beta$ -(2-Morpholinoäethyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl $\gamma$ -4-methyl-3,3-diäthylharnstoff;

N- $\beta$ -(2-Morpholinoäethyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl $\gamma$ -N-methyl-2-methyl-1-aziridincarboxamid;

1- $\beta$ -(2-Morpholinoäethyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl $\gamma$ -1,3-dimethyl-3-cyclohexylharnstoff;

1- $\beta$ -(2-Morpholinoäethyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl $\gamma$ -1-methyl-3,3-bis(2-hydroxyäethyl)harnstoff;

1- $\beta$ -(2-Morpholinoäethyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl $\gamma$ -1-methyl-3,3-diisopropylharnstoff;

N- $\beta$ -(2-Morpholinoäethyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl $\gamma$ -N-äthyl-4-morpholincarboxamid;

N- $\beta$ -(2-Morpholinoäethyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl $\gamma$ -N-äthyl-4-methyl-1-piperazincarboxamid;

1- $\beta$ -(2-Morpholinoäethyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl $\gamma$ -1-äthyl-3,3-bis(2-hydroxyäethyl)harnstoff;

1- $\beta$ -(2-Morpholinoäethyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl $\gamma$ -1-äthyl-3,3-diisopropylharnstoff;

BAD ORIGINAL

2108185

- 30 -

1-/3-(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/1-äthyl-3-cyclohexylharnstoff.

N-/3-(2-Morpholinoäthyl)-4-phenyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-

yl/1-4-morpholincarboxamid

entsteht durch Erhitzen von N-/3-(2-Chloräthyl)-4-phenyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/carbaminsäurephenylester in überschüssigem Morpholin und aufarbeiten wie oben angeführt.

Aus dieser Verbindung können durch Einwirkung eines Überschusses entsprechender Amine wie beschrieben die folgenden Verbindungen hergestellt werden:

N-/3-(2-Morpholinoäthyl)-4-phenyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/1-perhydroazepincarboxamid;

1-/3-(2-Morpholinoäthyl)-4-phenyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/3-(1,1-dimethyl-2-hydroxyäthyl)harnstoff;

1-/3-(2-Morpholinoäthyl)-4-phenyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/3,3-bis(2-hydroxypropyl)harnstoff.

N-/3-(2-Morpholinopropyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/4-morpholincarboxamid

aus N-/3-(2-Chlorpropyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/carbaminsäurephenylester durch Reaktion mit Morpholin.

Durch Umsetzen der oben erhaltenen Verbindung mit Aminen können folgende Verbindungen hergestellt werden:

1-/3-(2-Morpholinopropyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/3,3-bis(2-hydroxyäthyl)harnstoff;

1-/3-(2-Morpholinopropyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/3-cyclohexylharnstoff;

BAD ORIGINAL

209837/1190

N-β-(2-Morpholinopropyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl7-3-methyl-1-piperidincarboxamid;

N-β-(2-Morpholinopropyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl7-2-methyl-1-aziridincarboxamid.

N-β-(2-Morpholincbutyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl7-4-morpholincarboxamid

aus N-β-(2-Chlorbutyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl7carbaminsäurephenylester und Morpholin.

Durch Umamidierung der obigen Verbindung sind folgende Substanzen erhältlich:

N-β-(2-Morpholinobutyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl7-2-methyl-1-piperidincarboxamid;

1-β-(2-Morpholinobutyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl7-3,3-diäthylharnstoff;

1-β-(2-Morpholinobutyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl7-3-methyl-3-(2-hydroxyäthyl)harnstoff;

1-β-(2-Morpholinobutyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl7-3-cyclohexyl-3-(2-hydroxyäthyl)harnstoff.

Analog den vorstehend beschriebenen Verbindungen lassen sich herstellen:

N-β-(2-Morpholinoäthyl)-4,6-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl7-4-morpholincarboxamid;

N-β-(2-Morpholinoäthyl)-4,6-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl7-1-perhydroazepincarboxamid;

BAD ORIGINAL

209837/1190

2108185

- 32 -

N-3-(2-Morpholinoäthyl)-4,6-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl7-4-methyl-1-piperazincarboxamid;

1-3-(2-Morpholinoäthyl)-4,6-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl7-3-cyclohexyl-3-(2-hydroxyäthyl)harnstoff;

1-3-(2-Morpholinoäthyl)-4,6-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl7-3,3-diisobutylharnstoff;

N-3-(2-Morpholinoäthyl)-6-chlor-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl7-4-morpholincarboxamid;

1-3-(2-Morpholinoäthyl)-6-chlor-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl7-3,3-diäthylcarboxamid;

1-3-(2-Morpholinoäthyl)-6-chlor-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl7-3-(4-methylcyclohexyl)harnstoff;

1-3-(2-Morpholinoäthyl)-6-chlor-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl7-3,3-diisobutylharnstoff;

N-3-(2-Morpholinoäthyl)-6-chlor-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl7-3-methyl-1-piperidincarboxamid;

1-3-(2-Morpholinoäthyl)-6-chlor-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl7-3,bis(2-hydroxypropyl)harnstoff;

1-3-(2-Anilinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl7-3-phenylharnstoff;

1-3-(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl7-3-(4-methylphenyl)harnstoff;

1-3-(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl7-3-(4-chlorophenyl)harnstoff;

BAD ORIGINAL

209837/1190

1-/3-(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/<3-(3-trifluormethylphenyl)harnstoff;

N-/3-(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/<2-methyl-1-aziridincarboxamid;

1-/3-(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/<3-(4-hydroxyphenyl)harnstoff.

N-/3-(2-Morpholinoäthyl)-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/<4-

morpholincarboxamid

und die nachfolgend aufgeführten Verbindungen lassen sich aus 7-Amino-3-(2-bromäthyl)-2-oxo-2H-1-benzopyran analog den in vorstehenden Beispielen beschriebenen Methoden herstellen:

N-/3-(2-Morpholinoäthyl)-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/<2-methyl-1-piperidincarboxamid;

1-/3-(2-Morpholinoäthyl)-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/<3,3-diäthylharnstoff;

1-/3-(2-Morpholinoäthyl)-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/<3-methyl-3-cyclohexylharnstoff;

N-/3-(2-Morpholinoäthyl)-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/<2-methyl-1-aziridincarboxamid;

1-/3-(2-Morpholinoäthyl)-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/<3,3-diisobutylharnstoff;

BAD ORIGINAL

2108185

- 34 -

N-3-(2-Morpholinoäthyl)-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl7-4-methyl-1-piperazincarboxamid;

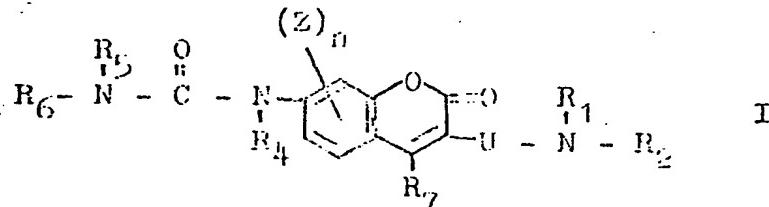
N-3-(2-Morpholinoäthyl)-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl7-1-perhydroazepincarboxamid.

**BAD ORIGINAL**

209837/1190

- Patentansprüche -

1. Neue koronardilatatorisch wirksame Cumarinderivate der allgemeinen Formel I



und ihre mit physiologisch verträglichen Säuren gebildeten Salze, in welcher bedeuten  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$  und  $R_6$  Wasserstoffatome, gerad- oder verzweigtkettige Alkylgruppen mit bis zu vier Kohlenstoffatome, in welchen jeweils ein Wasserstoffatom durch eine Hydroxylgruppe ersetzt sein kann, ferner Cycloalkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppen, welche auch durch ein bis zwei Halogenatome, niedere Alkylgruppen, niedere Alkoxygruppen, Hydroxylgruppen oder Trifluormethylgruppen substituiert sein können, und schließlich jeweils die Reste  $R_1$  und  $R_2$  sowie  $R_5$  und  $R_6$  zusammen mit den von ihnen substituierten Stickstoffatomen Heterozyklen mit drei bis sieben Ringgliedern, von denen eins bis drei dieser Ringglieder Heteroatome sein können, wobei die Heterozyklen einen oder zwei Substituenten wie Aryl- oder niedere Alkyl- bzw. durch eine Hydroxylgruppe substituierte niedere Alkylgruppen, Halogenatome oder Trifluormethylgruppen tragen können und wobei diese Reste  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$  und  $R_6$  sowie auch die Paare  $-NR_1R_2$  und  $-NR_5R_6$  gleich oder verschieden sein können

$R_4$  ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe mit bis zu drei Kohlenstoffatomen,

$R_7$  ein Wasserstoffatom, eine niedere Alkylgruppe mit bis zu drei Kohlenstoffatomen oder eine Arylgruppe,

Z ein Halogenatom oder eine niedere Alkyl- oder Alkoxygruppe mit bis zu drei Kohlenstoffatomen,

BAD ORIGINAL

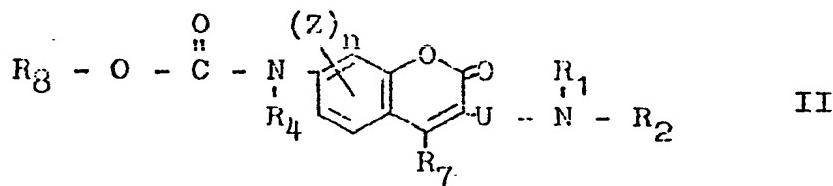
209837/1190

n die Zahlen null bis zwei und

U eine gerad- oder verzweigtkettige niedere Alkylengruppe mit zwei bis fünf Kohlenstoffatomen, in welcher ein Wasserstoffatom durch eine Hydroxylgruppe ersetzt sein kann.

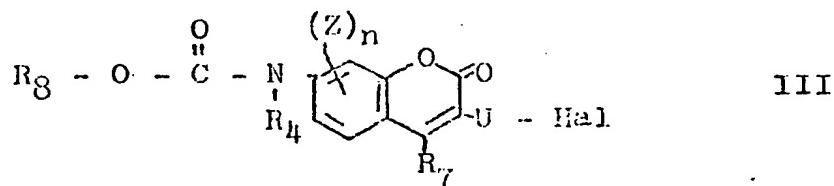
2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß in an sich bekannter Weise

a) Verbindungen der allgemeinen Formel II



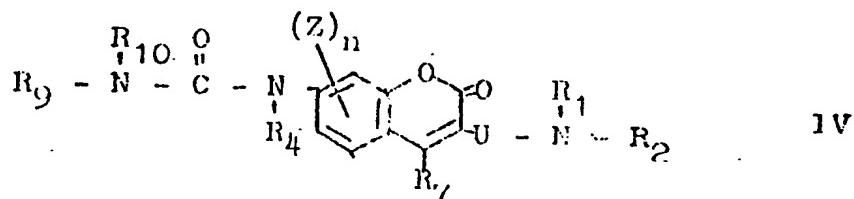
in welcher R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>7</sub>, U, Z und n die angegebene Bedeutung haben und R<sub>8</sub> für eine Alkyl- oder Arylgruppe steht

oder Verbindungen der allgemeinen Formel III



in welcher R<sub>4</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, U, Z und n die angegebene Bedeutung haben und Hal ein Halogenatom bedeutet

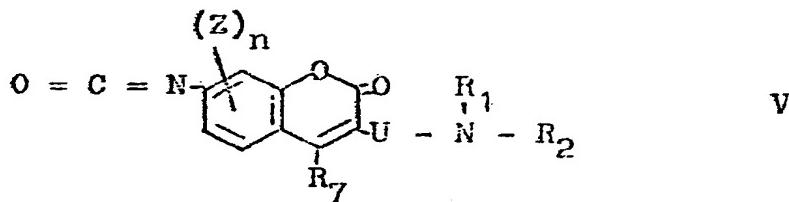
oder Verbindungen der allgemeinen Formel IV



BAD ORIGINAL

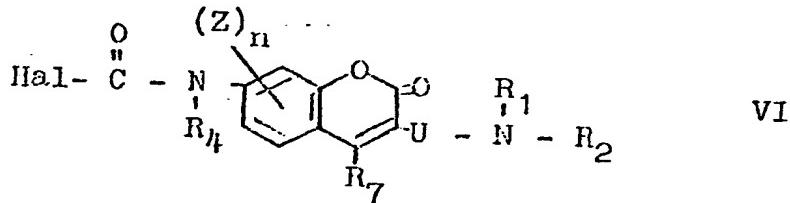
209837/1190

in welcher  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_7$ , U, Z und n die angeführte Bedeutung haben und  $R_9$  und  $R_{10}$  Reste im Sinne der Definition von  $R_1$  und  $R_2$  sind und dabei mit diesen gleich oder auch verschieden sein können oder Verbindungen der allgemeinen Formel V

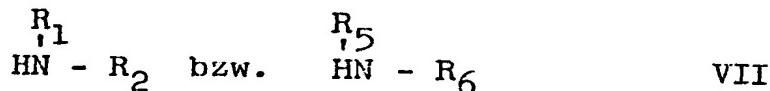


in welcher  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_7$ , U, Z und n die angegebene Bedeutung haben,

oder Verbindungen der allgemeinen Formel VI



in welcher  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_7$ , U, Z und n die angegebene Bedeutung haben und Hal für ein Halogenatom steht, mit Verbindungen der allgemeinen Formel VII



in welcher  $R_1$  und  $R_2$  bzw.  $R_5$  und  $R_6$  die angeführte Bedeutung haben, umgesetzt werden, - wobei jedoch bei der Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel IV der Rest  $-NR_9R_{10}$  dem Rest des sekundären Amins der allgemeinen Formel VII nicht identisch ist - oder aber

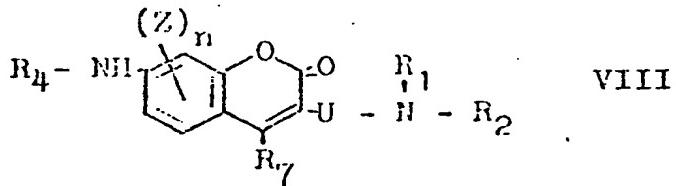
BAD ORIGINAL

209837 / 1190

2108185

- 38 -

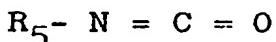
b) Verbindung der allgemeinen Formel VIII



VIII

in welcher  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_7$ , U, Z und n die angeführte Bedeutung haben,

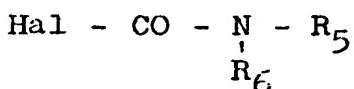
mit Verbindungen der allgemeinen Formel IX



IX

in welcher  $R_5$  die angeführte Bedeutung hat,

oder mit Verbindungen der allgemeinen Formel X



in der  $R_5$  und  $R_6$  die angeführte Bedeutung haben,

oder mit Verbindungen der allgemeinen Formel XI - hier mit anschließender Verseifung der sich zunächst bildenden  $=NH$ -Gruppe -



in der  $R_5$  und  $R_6$  die angegebene Bedeutung haben, umgesetzt werden.

3. Koronardilatatorisch wirksame pharmakologische Zubereitungen, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Verbindungen der allgemeinen Formel I, auch in Form ihrer Salze mit physiologisch verträglichen Säuren, zusammen mit festen oder flüssigen Trägerstoffen.

BAD ORIGINAL

209837/1190

